＊＊2012 年 4 月 1 日改訂（第 7 版）
＊2010 年 9 月 30 日改訂（第 6 版）

（91）PI-DDB-0002W

PI-DDB-0002W

承認番号：21700BZY00204000

機械器具(51) 医療用嘴管及び体液誘導管

高度管理医療機器　　髄腔内カテーテル　　JMDNコード:70336000

インデュラカテーテル

再使用禁止

【警告】

本品はバクロフェン髄注投与のための専用ポンプシステムである。したがって、当該機器の植込み手技及び専用機器の取り扱いに関する講習を受けた上で、薬剤の安全性及び有効性を十分理解し、施術に関する十分な知識・経験のある医師のみが行うこと。また、各機器の取扱説明書に従うこと。適切な手順にしたがわず、当該機器を使用した場合は、生命に関わるような過量投与及び離脱症状が起こる可能性がある。

生命に関わる過量投与の危険

薬剤の過量投与により、重篤な傾眠、意識障害、呼吸抑制が発生する可能性がある。これを防止するためには以下に注意すること。

アクセスポートからの注入：アクセスポートから注入する場合は、1～2mLの液を吸引後に実施すること［カテーテルやポンプ内の残存薬剤により、過量投与が起こる可能性があるため。］。

薬剤濃度の変更：リザーバ内の薬剤の濃度を変更する場合、ブリッジボーラスを計算し設定すること。また薬剤濃度を低くする場合は、更に生理食塩液でリザーバを2回洗浄すること［薬剤の過量投与及び過少投与を防止するため。］。

薬剤補充：薬剤補充時に、誤ってアクセスポートへ注入しないように注意すること。［薬剤が直接カテーテルより全量投与され、重篤な過量投与が起こる可能性があるため。］。

生命に関わる離脱症状の危険

薬剤投与の突然の中断により、生命に関わるような離脱症状(高熱、精神状態の変化、強いリバウンド痙縮、筋硬直、横紋筋融解症等)が発生する可能性がある。突然の中断の原因は、カテーテルトラブル(外れや切断)、リザーバ内の薬剤不足、ポンプの電池寿命などである。この他には、ポンプ交換時のプライミングボーラス未設定、プログラミングミス、ポンプ故障、また何らかの理由により突然ポンプを停止/摘出する等があり、人為的ミスが原因(または要因)となっていることもある。これを予防するために、患者への薬剤補充スケジュールの徹底、並びにポンプのアラームに注意することが必要である。患者には離脱症状の危険性を充分に説明し薬剤補充の重要性を伝えること。

カテーテルの外れ、切断、折れ曲がりによる治療効果の消失と減弱

植え込み後に観察された日常生活やリハビリテーション時における改善兆候が消失もしくは減弱した際には、投与量の増大だけでなく、カテーテルの外れ、切断、折れ曲がりなどを疑うこと。カテーテルは髄腔内に完全に固定されているわけでない。次の点に注意すること。

- 植え込み後の症状や日常動作の改善に伴う、活動や運動量の急激な変化や増加、また排便時や起床時などの体を捻ったり屈曲させるなどの無理な姿勢を急にとること
- ストレインリリーフスリーブ、カテーテルやポンプを必要以上の力で縫合すること
- アンカーを確実に固定し、硬膜外腔へのカテーテルの刺入部からの離脱を防ぐこと
- カテーテルはParamedian Oblique法で穿刺すること

以上の注意を守らないと髄腔内からのカテーテルの離脱や脊椎によるカテーテルの損傷、カテーテルの折れ曲がりなどを誘発する危険性がある［そのまま放置すると、離脱再症状の発現や、再手術が必要になる。］。

カテーテル端における炎症性腫瘤

炎症性腫瘤は植え込んだカテーテルの先端に発症し、薬剤の作用の減弱や麻痺などの重篤な障害を引き起こす可能性がある。

以下のような炎症性腫瘤の前駆臨床徴候または症状がないか、定期的にモニターすること。

- 痙縮の特徴、質または程度の変化
- 鎮痙作用を維持するために1日量を頻繁、または大幅に増量すること。
- 急激に増量しても痙縮の緩和が一時的ではないか確認すること。

髄腔内療法

髄腔内療法には、髄腔内での使用を適応とする防腐剤無添加の滅菌液のみを使用すること。防腐剤またはエンドトキシンが含まれる適応外の液体は、髄腔内に使用すると神経毒性を示す可能性がある。適応外の液体を使用すると、激しい疼痛、痙攣、発作、及び死亡などの有害事象(これらに限定されない)を引き起こす可能性がある。

患者教育と同意

本ポンプの植込みに際しては、患者またはそれに代わり得る適切な者に対して、本治療の危険性に関して十分な説明を行い、文書による同意を得た上で使用すること。

【禁忌】

1. 適用禁忌(使用医薬品の禁忌も参照のこと)
   1) 感染症に罹患している患者。髄膜炎、脳室炎、皮膚感染症、菌血、敗血症、またはその疑いがある患者［手術後の合併症のリスクが高まるため。］。
   2) カテーテルの植込み及び固定が困難と思われる脊髄異常がある患者
2. 使用方法における禁忌・禁止事項

カテーテル及び付属品は一回限りの使用とし、再滅菌、再使用はできない。

本品は一回限りの使用とし、再使用しないこと。

【併用禁忌】

他社製のポンプ等、他社製品と組み合わせて使用しないこと。

【形状・構造及び原理等】

1. 概要

本品は、髄腔内にバクロフェン髄注を持続投与することを目的として使用されるメドトロニック社製植込み型薬剤注入ポンプに接続する髄腔内投与用のカテーテル及び皮下をとおすための付属品である。

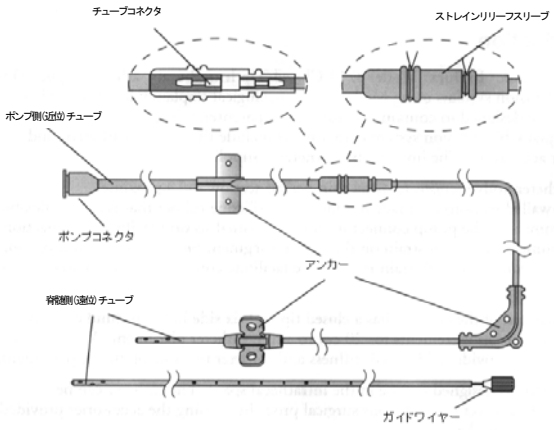
2. 構成

カテーテルは脊髄側(遠位)チューブ、ポンプ側(近位)チューブ及び接続部品から構成される。また付属品としてカテーテルパッサー2種類がある。

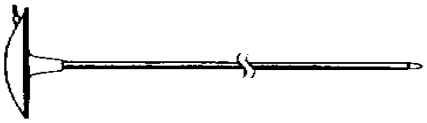
併用機器：　シンクロメッドELポンプ（8627L-18）
　　シンクロメッドⅡポンプ（8637-20、8637-40）

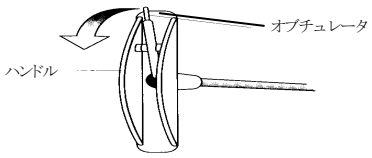
本品の取扱説明書、および併用医療機器の添付文書と取扱説明書を必ずご参照ください。

＜モデル 8711 ツーピースカテーテル＞
本品は、脊髄側(遠位)チューブとポンプ側(近位)チューブと接続部品等から構成されている。ポンプ側(近位)チューブ端のポンプコネクタをポンプへ接続し、チューブコネクタとストレインリリーフスリーブを使用して、2 本のカテーテルを接続する。



＜付属品　モデル 8591-38, 8591-60 カテーテルパッサー＞
インデュラカテーテルを皮下に通すためのトンネルを作成するための穿孔器であり、全長が異なる 2 種類がある。





3. 寸法及び重量

カテーテル

項目	モデル 8711
カテーテル長	遠位:381mm 近位:660mm
外径	遠位:1.4mm(4.2F) 近位:2.2mm(6.5F)
内径	遠位:0.53mm 近位:0.53mm
ガイドワイヤー直径	0.5mm

カテーテルパッサー

項目	モデル 8591-38	モデル 8591-60
全長	38cm	60cm
内径	0.33cm	0.33cm
外径	0.48cm	0.48cm

注:寸法、容量は標準値を示す。

［原理等］
ポンプから送られる薬剤は、本カテーテルを介し患者の髄腔内に運ばれる。

【使用目的、効能又は効果】

本品はメドトロニック社製植込み型薬液注入ポンプに接続して使用する植込み型の髄腔内薬剤投与用カテーテルである。
本品は植込み型ポンプと共に体内に植込み、皮下をとおり髄腔内に挿入して、ポンプより供給されるバクロフェン注を髄腔内に投与する。

【品目仕様等】

項目	モデル 8711
カテーテル容量	2.22 μL/cm
先端形状	6 個の側穴
引張り強度 ポンプとカテーテル ポンプ側(近位)チューブと脊髄側(遠位)チューブ	 最小 2.2N 最小 1.1N
カテーテル材質	X線不透過性シリコーンゴム
カテーテルパッサーの材質	ステンレス鋼/ポリプロピレン

【操作方法又は使用方法等】

併用機器：　シンクロメッド EL ポンプ（承認番号:21700BZY00202000）
　　シンクロメッドⅡポンプ（承認番号:21900BZX00759000）

使用方法は下記の髄腔内カテーテル法による他、医師用取扱説明書を参照すること。

1. 脊髄用穿刺針を挿入する。特別な場合を除いて、L2～L3 または L3～L4 のレベルからのパラメディアンでのカテーテル挿入を推奨する［この手技に従うことでカテーテルの移動、損傷及び中折れ等の有害事象を低下させるとの海外での研究報告がある。］。
2. 透視等でカテーテル位置を確認しながら、脊髄側(遠位)チューブを穿刺針に通し、希望位置まで進める。国内外の臨床試験では、カテーテル先端を第 10 胸椎(T10)以下に設置して本剤が投与されており、より高位へ留置した場合には、呼吸抑制、過量投与等が発現するおそれがあるので注意すること。
3. 脊髄側(遠位)チューブを留置後、穿刺針とガイドワイヤーを同時に抜去する。透視等でカテーテル位置を確認する。
4. 脊髄側(遠位)チューブの周りに巾着縫合を行う。また脊髄穿刺部分のできるだけ近くにアンカーを配置し、脊髄側(遠位)カテーテルを周辺組織に縫合固定する。
5. カテーテルパッサーを使用して皮下にポンプ側(近位)チューブを通す。カテーテルパサーからオブチュレータを外し、中にカテーテルを這わせることで、ポンプ植込み部位までポンプ側(近位)チューブをトンネルさせる。
6. 2 本のカテーテル(ポンプ側(近位)チューブ及び脊髄側(遠位)チューブ)をチューブコネクタ及びストレインリリーフスリーブを使用して接続する。
7. カテーテル末端からの CSF 流出を確認する。
8. ポンプとポンプ側(近位)チューブを接続する。

［使用方法に関連する使用上の注意］

1. カテーテル植込み手術一般

- カテーテル植込み中はカテーテル容量を求めるために、植え込んだカテーテル長(切断して使用した場合)、カテーテルのモデル番号を記録し、これらをポンプのプライミング及びブリッジボーラス等の設定計算に使用すること［植え込んだ正確なカテーテル長の情報なしに、プライミング及びブリッジボーラスを設定した場合、過量投与または過少投与が起こる可能性があるため。］。
- 使用前及び使用中にカテーテル及びガイドワイヤーを曲げたり、ねじったりしないこと［カテーテルが損傷する恐れがあるため。］。
- ガイドワイヤーは切断しないこと。カテーテル内にガイドワイヤーが入っている状態で、またカテーテルをアンカーで組織に固定する前に、カテーテルを切断しないこと。

2. カテーテル留置/ガイドワイヤー等の抜去

- カテーテルの留置中、穿刺針が体に刺さっている状態でカテーテルだけを手前に引くまたは抜去しないこと［わずかであっても、カテーテルを手前に引いた場合、穿刺針の先端でカテーテルを損傷させることがあるため。］。 髄腔内でカテーテルを容易に進められない場合等は、穿刺針とカテーテルを同時に抜去し、その後カテーテルを穿刺針から外すこと。その後やや異なる経路で再度挿入すること。
- 穿刺針とガイドワイヤーの抜去中は、カテーテルはまっすぐに保持し、強く握らないこと。また、ガイドワイヤーはゆっくりと抜去すること［ガイドワイヤーの抜去をしやすくし、カテーテルの損傷を避けるため。］。
- 穿刺針が術部にある場合は、単極焼灼器を使用しないこと。
- ガイドワイヤー抜去中にカテーテルがねじれた場合、またはガイドワイヤーが動かなくなった場合、抜去を一旦止めること。まずカテーテルをゆるめ、元の形に戻し、その後ゆっくり抜去すること。
- カテーテルを患者体内に配置した後、カテーテル内にガイドワイヤーを再挿入しないこと［カテーテルの切断または穿孔が起こる可能性があるため。］。 カテーテルの配置を確認するまたは変更するために、ガイドワイヤーを再挿入する場合は、カテーテルを患者の体内から抜去し、体外でカテーテルをまっすぐに置き、ガイドワイヤーを再挿入すること。再挿入時に力を入れないこと［過度の力をかけると、カテーテルを切断または穿孔する可能性があるため。］。
- カテーテル留置後、カテーテル固定のため切開を行う場合、不注意でカテーテルを切断または穿孔しないように注意すること。カテーテルを保護するため、切開を行っている時は穿刺針を抜去せず、その場に置いたままにしておくこと。
- 植込み中は、カテーテルが捩れていないか、または結び目、狭い場所、または湾曲した場所のために閉塞が起こらないかを確認すること。

3. カテーテル固定/接続

- カテーテルを周辺組織に固定する場合、位置ずれまたはねじれを防止するため、アンカーを使用すること。体格の小さい患者のために、アンカーは切断して使用することができる。カテーテルは皮下脂肪層ではなく腰背筋膜に固定すること。［固定を省略した場合、カテーテル移動が起こる可能性があるため。］。

- カテーテルが靭帯から出てくるところで角を形成しないように注意して固定すること。
- カテーテルが移動したり抜け落ちることを防ぐために、カテーテルの刺入部は特に巾着縫合などで固定すること。
- カテーテルのコネクタ等を固定する際は、非吸収性の縫合糸を使用すること。クロムまたはワイヤーの縫合糸は使用しないこと。
- ストレインリリーフスリーブまたはアンカーに縫合糸を結ぶ時、きつく結ばないこと。
- 近位と遠位のカテーテルを接続する際に、チューブコネクタについている金属で、カテーテルを誤って破裂または穿孔しないように注意すること。
- カテーテルをチューブコネクタから抜去する場合、カテーテルをチューブコネクタ中央部の横のところで握り、引っ張るか、ひねって抜去する。カテーテル自体を引っ張らないこと。
- 皮下に這わせる(トンネルさせる)カテーテル部分に縫合糸を使用しないこと。植え込んだカテーテルに過度の張りまたは角を形成しないこと。
- ポンプとの接続の際、カテーテルに誤って気泡を入れないよう注意すること。また、カーテルはポンプ下にループを作るようにして、十分なゆとりをもたせて配置すること。
- 植え込むポンプにとって正しいポンプコネクタを使用すること［システムの不具合を回避するため。］。
- 皮膚縫合前に、ポンプ・セプタム及びアクセスポート・セプタムが体表から触診しやすい位置にあり、カテーテルに捩れがなく、カテーテルが各セプタム位置から離れた場所にあること、各接続部がしっかり接続しており、固定、縫合されていることを確認すること［カテーテル移動、治療中断、或いは薬剤が皮下組織へ漏れるなどの可能性があるため。］。

4. 植え込まれたポンプへの薬剤の補充

- 液体を注入する時は、サイドカテーテルアクセスポート及びカテーテルを過圧しないこと。小型注射器は、非常に高い液圧を生む可能性がある。
- カテーテルの開存性が疑わしく、サイドカテーテルアクセスポートから生理食塩液等の注入を行う場合は、10 mL 以下の注射器を使用しないこと。

＊＊【使用上の注意】

＊

1. 重要な基本的注意

1) 使用医薬品

本品には、メドトロニック社製の植込み型ポンプに使用が許可された医薬品のみを使用すること。本品を髄腔内投与以外に使用した場合、またはバクロフェン髄注以外の医薬品の投与等の適応外使用については、有効性及び安全性が確立されていない。その他の医薬品を使用した場合、各構成品が損傷したり、治療効果を妨げたり、患者になんらかのリスクを与える可能性がある。

2) 手術前の患者への説明

手術前には、離脱症状、過量投与等が発現するおそれがあり、患者またはそれに代わり得る適切な者に対して、これらの初期症状について十分に説明し、異常を感じた場合には、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。また、その他の医療機器の不具合、アラームの意味、初回充填、補充、アクセスポートからの注入、補充のスケジュールの重要性、“Twiddler 症候群”(皮膚の上からポンプを触ることにより位置が動いてしまうこと)、ポンプの重量、及び植え込んだ場合の皮膚の突起の程度等、本治療に関してのすべての説明を行うこと［“Twiddler 症候群”によりカテーテルの断絶、角形成、捻れなどを生じる可能性ある。］。

3) 突然の増量

突然大量に増量する必要が生じた場合、ポンプまたはカテーテルの不具合(移動、外れ、中折れなど)が疑われるので、ポンプ内の薬剤残量検査、X 線検査等により確認すること。また、耐薬剤発現(医薬品の添付文書参照)との判別を行うこと。

4) カテーテル先端位置のずれ－硬膜下に入っている場合－

植込み後、投与量の増量を続けても Ashworth 等に変化がみられない場合は、カテーテルの造影剤検査またはその後の CT 検査により、カテーテル先端位置の確認を実施すること。カテーテル先端が硬膜下腔、硬膜外に位置した場合、X 線検査だけでは判断できないことがある。また、髄腔内にも僅かに薬剤が投与されている場合は、痙性に対して、ある程度の効果がみられ、カテーテル先端位置のずれを見過ごす可能性がある［国内臨床試験で、2 例の患者でカテーテル先端が硬膜下に存在したため、投与量の増量を行っても効果が得られていなかった。］。

5) 治療の中止

長時間治療を中断する場合でも、カテーテルを開存させておくために、ポンプに生理食塩液を補充し、最小流量(0.048mL/日)で作動させ、ポンプを停止しないこと［カテーテルの開存性を維持するため。］。

6) カテーテルチューブ損傷の防止

カテーテルチューブを誤って切断または穿孔しないように注意すること。鋭利な手術器具は、カテーテルを損傷させる可能性がある。

7) カテーテルパッサー

カテーテルパッサーを手で曲げる等、成形を繰り返した場合、破損する可能性がある。また過度の力を加えた場合、本品が破損または付属品が外れることがある。

8) 製品の取扱い

滅菌包装が損傷している場合、使用期限を過ぎている場合は、本品を植え込まないこと。

9) 造影剤の使用

髄腔内投与用造影剤を使用すること。［髄腔内投与用以外の造影剤を使用すると、激痛、痙攣、発作、死亡といった有害事象が起こる可能性があるため。］

10) ローリザーバアラーム設定

以下のポンプ薬剤残量でローリザーバアラームが作動するように設定し、設定値になる前に薬剤補充スケジュールをたて、患者に来院を指示すること。［残量が設定値未満になると、急激に注入精度が落ち、過少投与を引き起こす可能性があるため。］

	ローリザーバアラーム設定推奨値
シンクロメッド EL ポンプ	2mL
シンクロメッド Ⅱ ポンプ	2mL

11) 術直後の創部管理

植込み部位、創部を清潔に保ち、乾燥させること。また外部の圧力や刺激から保護すること。

12) 術直後の身体活動

植込み後しばらくは、カテーテル移動及び装置損傷を防止するために激しい運動は避け、安静にすること。術後数日は、歩行及びリハビリテーションは実施しないこと。特に、頻繁に自力でベットから降りる、起き上がる、体を捩るような動作を行う場合、補助をうけながら、ゆっくりと動くように指導すること。術直後の体幹の回旋運動、屈伸運動、側屈運動等は、カテーテル移動と関連している可能性がある［国内臨床試験で、術直後に 2 例のカテーテル移動が報告された。］。

13) 日常的な習慣等

日常的な繰り返される特異な動作または激しい運動は、稀に植え込まれている機器に影響を与えることがある。患者にはポンプやカテーテルがどのように植え込まれているかを説明し、植込み部位に特別な圧力がかかるような動きを日常的に行わないよう指導すること［国内臨床試験中に、腹圧をかけての排便、排尿に関連すると考えられる、カテーテルのコネクター部損傷が報告された(1 例)。］。

14) その他に患者が理解すべきこと

(1) 異常な兆候

いつもと異なる症状又は兆候に気づいた場合、医師に直ちに連絡するように指示すること。特に過量投与症状、離脱投与の初期症状については、十分に説明すること。

(2) 圧力・温度の変化

患者に圧力又は温度の変化を伴う活動を行う前に医師に相談するよう指示すること(例:スキューバーダイビング、サウナ、非常に熱いお風呂、高圧室、非常に長時間の飛行機、圧調整されていない飛行機など)［極度の圧力、温度変化によって一時的に過量投与又は過少投与が発生する可能性がある。］。

(3) 他の医師への伝達

患者に、他の病院で医療を受ける時には、体内に薬剤注入ポンプが植え込まれていることを医師又は検査技師に伝えるよう指示すること。

(4) 旅行

患者に、旅行を計画するときには、事前に相談するように指示すること［緊急対応施設又は旅行中に薬剤補充が必要にならないような調整をするため。］。

(5) 長期間使用によるカテーテルの損傷

患者にカテーテルは磨耗する可能性があることを説明すること。長期間カテーテルを留置するとカテーテルが磨耗する可能性があり、交換のため手術が必要となる。カテーテル構成品の損傷は過少投与、過量投与を引き起こす。

2. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと/但し条件付き)

(1) 他社製品を組み合わせて使用した場合、本品が損傷したり、期待する効果が得られなかったり、あるいは患者へのリスクが高まることがある。

(2) 本システム(ポンプ)に対する MRI の影響、また、ポンプに対するジアテルミー、放射線治療、砕石術については、植込み型ポンプの添付文書を参考にすること。

3. 重大な有害事象

1) 重大な有害事象

(1) 過量投与の症状

バクロフェン髄注の過量投与の特徴的な症状は傾眠、意識障害、呼吸抑制、昏睡等の中枢神経抑制症状であり、まれに生命を脅かすことがある。また、痙攣、錯乱、幻覚、全身筋緊張低下、反射低下・消失、低血圧、徐脈、低体温等があらわれることがある。

[原因] 過量投与の原因の多くはポンプの誤った使用や理解不足によるものであり、プログラミングミス、急激な薬剤増量(経口剤も含めて)、アクセスポートからの不適切な注入などである。また、植込み前のポンプ準備に忠実に従わなかった場合、ポンプ内圧が一時的に上昇し、植込み直後に過量投与を発生させることがある。

[過量投与に対する対応] 速やかにポンプを停止させる。(ポンプリザーバ内の薬剤をすべて抜取る処置でも、薬剤注入は停止する。) 呼吸抑制がみられる場合、人工呼吸あるいは必要に応じて挿管するとともに心血管系の機能保持のための処置を行う。バクロフェン髄注は主として腎から排泄されるため、水分の供給を十分に行い、可能ならば利尿薬を併用する。腎機能が低下している場合には血液透析等を考慮する。けいれんが発現した場合にはジアゼパムを慎重に静脈内注射する。症状の発現直後であれば、髄液中バクロフェン濃度を低下させるために、腰椎穿刺またはポンプアクセスポートより30～40 mLの髄液を抜き取ることも有効である。ただし、その場合、低髄圧症状、ヘルニア等の発現に注意しながら急激には抜き取らないこと。また、本処置後にポンプを停止させた状態のまま長時間放置した場合は、離脱症状が発生する可能性がある。患者の痙縮の変化を観察しながら、適切にポンプまたは経口剤による薬剤投与を再開させること。

⑵ 薬剤の離脱症状

バクロフェン髄注の長期連用中に髄腔内投与が突然中断されると、高熱、精神状態の変化(幻覚、錯乱、興奮状態等)、けいれん発作、リバウンド症状としての痙縮の増強、筋硬直などの症状が発現し、まれには横紋筋融解症へと進行し、多臓器不全、死に至ることもあるとの報告があるので、投与を中止する場合は、用量を徐々に減量するなど慎重に行うこと[海外の市販後10年間の調査(ポンプ販売数約42,000台)で58例(死亡に至った16例を含む)の離脱症状が報告されている。]。通常、離脱症状は本剤の投与中止・中断後数時間から数日以内に発現しており、その早期症状として、投与により改善していた痙縮の増悪、そう痒症、血圧低下及び感覚異常が報告されているので、これらの症状の発現には特に注意すること。また、離脱症状の臨床的特徴は、自律神経反射異常、感染症(敗血症)、悪性高体温症、神経遮断性悪性症候群、あるいは代謝亢進状態や広範な横紋筋融解症等に類似することもあるので注意すること。

[原因] 離脱症状の原因の多くはカテーテルトラブル(外れや切断)、リザーバ内の薬剤不足、ポンプの電池寿命などである。この他には、ポンプ交換時のプライミングボーラス未設定、プログラミングミス、ポンプ故障、また何らかの理由により突然ポンプを停止/摘出する等があり、人為的ミスが原因(または要因)となっていることもある。これを予防するために、患者への薬剤補充スケジュールの徹底、並びにポンプのアラームに注意することが必要である。患者には離脱症状の危険性を充分に説明し薬剤補充の重要性を伝えること。これまでに、報告された離脱症状の発生原因でポンプローラー失速及びカテーテルトラブル以外のものには以下のような内容であった。

電池寿命によるポンプ停止:ローバッテリーアラーム未設定のためと考えられる電池寿命感知の遅れ・ポンプ交換手術の遅れ

プログラムミス:プログラムミスによるポンプ停止・補充薬剤の濃度の取り違い・投与量や薬剤濃度の設定ミス

リザーバ内の薬剤不足:患者が来院しない・ローリザーバアラーム未設定・アラーム値の設定を2mL以下に設定・薬剤補充を皮下に実施・ポンプ反転し補充ができない

プライミングボーラスの未設定:ポンプ交換術後、カテーテル内に薬剤を満たすためのプライミングボーラスを未設定。

突然のポンプ停止/摘出:感染症等やその他の併発事象のため、ポンプ摘出や治療中止を突然実施した。

[離脱症状に対する対応] 離脱症状に対する治療として、投与中止・中断前の用量あるいはそれに近い用量での本剤の投与再開が推奨される。投与再開が遅れる場合は、バクロフェンの経口投与、ベンゾジアゼピン系医薬品(ジアゼパム等)の経口、経腸、または静脈内投与により症状の重篤化を予防できることがある。

⑶ 炎症性腫瘤

炎症性腫瘤は、髄腔カテーテルの脊髄側(遠位)端またはその付近に起こる慢性的な肉芽腫であり、オピオイド(オピオイドの髄腔内注入は、本邦においては承認されていない)や、バクロフェンの使用と関連していると報告されている。海外の市販後11年の調査においてバクロフェンの投与によって21例の炎症性腫瘤の発生が認められており、代表的な症状としては作用の減弱が8例(57%)、離脱症状が1例(7.1%)、症状なし3例(21.4%)、不明が2例(14.3%)であった。尚、日本国内においては、現在までに当該不具合事象の発生は報告されていない。

[原因]

炎症性腫瘤の正確な病因は明らかになっていない。

[炎症性腫瘤に対する対応]

以下のような炎症性腫瘤の前駆臨床徴候または症状がないか、定期的にモニターすること。

- 痙縮の特徴、質または程度の変化
- 鎮痙作用を維持するために1日量を頻繁、または大幅に増量すること。
- 急激に増量しても痙縮の緩和が一時的ではないか確認すること。

2) その他の有害事象

⑴ 国内臨床試験で発生した有害事象 (植込み例数25例)

国内臨床試験(16歳以下の小児5例を含む植込み例数25例)において発生し、本システムとの因果関係が否定できない有害事象を以下に示す。

発生した有害事象	発生数	重症度
カテーテル閉塞	1例	重度
カテーテル移動	2例	中度1例(髄腔内からの自然抜去) 軽度1例
創部疼痛	1例	軽度
頚部痛	1例	軽度(カテーテル移動発生時に発生)
創部紅斑	1例	軽度
植込み部位反応	2例	軽度
創部腫脹	3例	軽度
不快感	1例	軽度(植込み部分)

カテーテル移動が発現した2例はいずれも手術翌日に歩行を開始しており、その後に移動が発生していた。この他には、死亡例、離脱症状及び過量投与は認められなかった。

薬剤に起因する副作用に関して、薬剤添付文書を参照。

この後の承認時までの調査で、以下の重篤例が発生した。

発生した有害事象	発生数	重症度
カテーテルが硬膜下に存在	2例	軽度1例・重度1例
カテーテル移動	1例	重度

⑵ 海外臨床試験で発生した有害事象

本剤の米国臨床試験で報告された本品及び手技に関する有害事象の発現割合は、脊髄由来痙性麻痺患者では36.9%(474例中175例)、脳由来痙性麻痺患者では49.7%(199例中99例)であった。本品または手技に起因することが否定できない有害事象は以下のとおりである。

カテーテル関連 (植込み後60日以降に発生した事象)	
≧1%の発生率	中折れ・閉塞8.9%(60件)、割れ・断裂5.1%(34件)、移動3.6%(24件)、穿孔1.3%(9件)
<1%の発生率	外れ、繊維化、カテーテルポートの割れ、コネクター部の閉塞/穿孔、穿刺部の圧迫痛、髄液漏、擬性髄膜ヘルニア、効果不足、感染症
ポンプ関連 (植込み後60日以降に発生した事象)	
≧1%の発生率	過量注入/過少注入1.6%(11件)、モーター失速1.0%(7件)
<1%の発生率	ポンプ内の感染(汚染)、アラーム機能不全、ポンプの移動(反転)、電気がながれるような感覚、パージ操作時にコネクター部より薬剤が確認できない、ポンプが薬剤注入をしない、テレメトリーできない、リザーバに血液混入、リザーバ残量<3mlで痙縮の悪化
ポケット部分、背部切開部関連 (植込み後60日以降に発生した事象)	
≧1%の発生率	ポケット部のびらん/創離開1.8%(12例)、ポケット部漿液腫/血腫1.6%(11例)ポケット部の疼痛/不快感1.2%(8例)
<1%の発生率	背部切開部: 浮腫、感染、創離開、漿液腫、疼痛/不快感 ポケット部: 感染、髄膜炎敗血症、ポケット部へ薬剤漏出
プログラマ関連 (植込み後60日以降に発生した事象)	
<1%の発生率	プログラマの機能不全、プリンターの機能不全。
手技関連と考えられる事象 (植込み後60日以内に発生した事象)	
≧1%の発生率	カテーテル移動4.3%(29件)、カテーテル中折れ/閉塞2.2%(15件)、髄液漏/頭痛6.1%(41件)、髄膜炎1.3%(9件※)、ポンプリザーバ内の汚染)3.4%(23件)、ポケット部感染症/炎症2.2%(15件)、ポケット部漿液腫/血腫/挫傷3.7%(25例)、補充・プログラミングミス5.5%(37例)、ポンプ逆転/反転1.5%(10例)
<1%の発生率	カテーテル: 切断、分裂、裂断/割れ、穿孔、硬膜外への誤挿入、プライミングミス、コネクター部閉塞、髄液の循環不全、水腫、効果不足、誤ったカテーテル使用、脳脊髄液の感染。 ポンプ: 注入不足、リフィルできない、メモリーエラーアラーム作動、アクセスポート使用不可能。 背部創部分: 感染、壊死、漿液腫、創離開、紅斑/熱をもつ、浮腫、疼痛、排膿。 ポケット部・その他: 浮腫、疼痛、ポケットサイズが小さい、びらん、紅斑、創離開、プログラマ及びプリンター不全、とこずれ、薬剤準備のミスなど

※ 9件のうち2件は他社製既存アクセスポートを使用したケース

⑶ 発生する可能性のある有害事象のまとめ

原因	発生の可能性がある有害事象
カテーテルに起因する有害事象	
以下のカテーテル変化 捩れ 外れ 漏洩・穿孔 割れ・断裂 捩れ・閉塞・中折れ 移動 線維症 ヒグローマ 炎症性腫瘤	・ポケット部、皮下への薬剤漏れ ・薬剤の過少注入/離脱症状 ・効果消失(治療前症状に戻る) ・断裂したカテーテルが髄腔内で浮遊 ・断裂したカテーテルが髄腔内で移動(稀な頭部への移動を含む)した場合、摘出が必要となる重篤な症状 ・髄液漏れによる脊髄性頭痛 ・髄液の皮下貯留 ・髄腔内圧に関連した他の有害事象 ・脊髄損傷 ・カテーテル交換手術/調整手術 ・効果消失又は減弱/離脱症状
薬剤投与の中断 [原因] ポンプ故障 ポンプ電池寿命	・離脱症状 ・効果消失(治療前症状に戻る) ・ポンプ交換手術が必要となる
ポンプ流量性能変化 [原因] ポンプ故障	・離脱症状 ・効果消失(治療前症状に戻る) ・薬剤の過少注入/過少投与 ・薬剤の過剰注入/過量投与 ・ポンプ交換手術が必要となる
プログラム不能 [原因] プログラマ故障 テレメトリー不能	・ポンプの設定変更不能 ・プログラマでのポンプ停止不能※ ・治療に時間がかかる ・過少投与/過量投与/離脱症状 ・ポンプ交換手術が必要となる
アクセスポート故障 [原因] アクセスポート部故障	・薬剤の過少注入 ・ポンプの交換手術が必要となる
手術及び手技(プログラミング・補充)に起因する有害事象	
植込み手術	・ポンプを表裏逆に植え込む ・ポケット部の漿液腫、血腫、びらん、又は感染症 ・腰椎穿孔による頭痛/脊髄性頭痛 ・髄液漏れによる脊髄性頭痛/髄液皮下貯留 ・希中枢神経圧に関連する有害事象 ・神経根炎/くも膜炎/髄膜炎 ・出血 ・脊髄損傷 ・内科的な合併症・麻酔による合併症 ・ポンプまたカテーテル等の損傷(不適切な取扱いによる)
薬剤補充/アクセスポートへの注入/プログラミング	・感染症/髄膜炎 ・組織損傷 ・離脱症状/過少投与/過量投与、(薬剤補充、アクセスポートからの注入、又はプログラミングのミス) ・リザーバ汚染 ・リザーババルブ作動で、手技に時間がかかる ・リザーバへの過度の圧力によるポンプ損傷 ・植込み前、術中又は術後の不適切な取扱いや補充によるポンプ、及びカテーテルの損傷 ・ポケット部、皮下への薬剤注入

その他
・医薬品の副作用 ・身体の拒絶反応 ・患者に起因する特異な生理的変異との相互作用による合併症 ・有害事象によるポンプ又はカテーテルの摘出手術/交換手術 ・その他の介入行為による合併症

※ 他の方法でも薬剤投与中止は可能。

【臨床成績】

国内臨床試験結果

重度痙性麻痺患者 30 例(脊髄損傷 12 例、脊髄小脳変性症 4 例、脊髄血管障害 3 例、後縦靭帯骨化症 1 例、頸部脊椎症 1 例、脳性麻痺 7 例、頭部外傷 2 例)を対象とした、本剤25μg(4例)、50μg(25例)または75μg(1例)の髄腔内単回投与によるスクリーニング試験の結果、主要評価項目である下肢平均 Ashworth 評点について統計学的に有意な低下が認められた。「有効」例数の割合は 97%(30例中 29 例)であった。さらに、スクリーニング試験における有効例を対象とした長期持続投与試験(24例)の結果、主要評価項目の下肢平均Ashworth評点について6ヵ月後においても統計学的に有意な低下が認められ、抗痙縮効果が長期間持続することが確認された。

なお、7 歳未満の小児に対する使用経験は海外のみに限られ、国内での使用経験はない。また 4 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

		N	下肢平均 Ashworth 評点	
			平均値±標準誤差	前後差※1の平均値(95%信頼区間)
スクリーニング試験	投与前	30	3.79±0.09	−
	4 時間後	29	1.76±0.14	2.03(1.77、2.29)
長期持続投与試験	投与前	25	3.85±0.10	−
	1ヵ月後	23	2.01±0.14	1.79(1.54、2.04)
	2ヵ月後	25	1.96±0.15	1.90(1.66、2.13)
	3ヵ月後	25	2.06±0.16	1.79(1.56、2.03)
	4ヵ月後	24	2.14±0.17	1.73(1.42、2.05)
	6ヵ月後	23	2.22±0.15	1.65(1.37、1.92)

※1 投与前値−投与後値

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

1. 貯蔵・保管方法

57℃以上又は−34℃以下の環境に保管しないこと。

2. 使用の期限

＊＊インデュラカテーテル　2年間

カテーテルパッサー　5年間

【包装】

本体及び付属品のセット:各1

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】

【製造販売業者】
日本メドトロニック株式会社
〒105-0021
東京都港区東新橋2丁目14番1号コモディオ汐留
連絡先:
日本メドトロニック株式会社
ニューロモデュレーション事業部
TEL:03-6430-2016

【製造業者】
製造業者:メドトロニック社(Medtronic Inc.)
製造所所在国:米国

【販売業者】
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1
連絡先:
第一三共株式会社 ITB 事業グループ
TEL:03-3273-7235